FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1960 N° 148

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

T O R D J M A N Isaac Claude

28 Janvier 1933

DUPERRÉ (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le ..... 1960.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT CORRECTEUR DES SYNDROMES NEUROLEPTIQUES par le CHLORHYDRATE d'ORPHENADRINE.

Président : M. PIEDELIEVRE, Professeur

Office Mécanographique, 36 rue Ballu, PARIS 9me

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1960 N°.....

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

T O R D J M A N Isaac Claude

28 Janvier 1933

DUPERRÉ (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le ..... 1960.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT CORRECTEUR DES SYNDROMES NEUROLEPTIQUES par le CHLORHYDRATE d'ORPHENADRINE.

Président : M. PIEDELIEVRE, Professeur

VU:
LE DOYEN

VU
et permis d'imprimer
Le Recteur
de l'Académie de Paris

Office Mécanographique, 36 rue Ballu, PARIS 9me

R. UNIV. BIBLIOTHEEK

15-3-58

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BENARD (H.), BROCQ (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (Et.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAUBRY (Ch.), LEMAITRE (F.); LEVY-SOLAL (E.) LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.) MOCQUOT (P.) MONDOR (H.), MONOD (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHET (Ch.), STROHL (A.) TANON (L.), VELTER (E.)

DOYEN . . . . . Léon BINET
Membre de l'Institut.

ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE

1. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique	REDON (H.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales) Cochin	QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G.)
Cliniques chirurgicales) Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	de GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale	LAMY (M.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectueuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales (Bichat	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales) Broussais	DE GENNES (L.)
Cliniques médicales (Cochin	MOREAU (R.)
Cliniques médicales) Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales) Port-Royal	VARANGOT (J.)
Cliniques obstétricales (Tarnier	LANTUEJOUL (P.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pédiatrie Sociale	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIE (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.
Anatomie	(DELMAS (A.) pr.s.ch.) CABROL (C.) (DEBEYRE (J.)) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS) (Mlle P.) pr.s.ch. (BUSSER (F.)) GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	N... N...
Bactériologie	(HAUDUROY (P.) pr.s.ch.) (dét) (NEVOT (A.) pr.s.ch.) CHRISTOL (D.) (TOURNIER (P.)) BARBIER (P.)

.../...

	MM.
Biochimie médicale	(ETTORI (J.) pr.s.ch.) DESGREZ (P.) pr.s.ch. (POLONOVSKI (J.)) SCHAPIRA (G.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Carcinologie	N... N...
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	N...
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie	N... N...
Histologie	(COUJARD (R.) pr.s.ch.) N... (N...
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	(BOYER (J.) pr.s.ch.) DEPARIS (M.) pr.s.ch.
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) pr.s.ch.

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS ASSOCIES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	Biochimie médicale	(BERNARD (A.) pr.s.ch.)DUFOUR (G.) (DEFEVRE (L.))OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	Biologie médicale Cancérologie Dermato-Syphiligraphie Electro-Radiologie	(DAUPHIN-VILLARS) (IRIE C.) pr.s.ch. (BUSSARD (M.))DOUYDOW (DR.)
Anesthésiologie	Bactériologie Hématologie	M... M... TUCHMANN-DUPLESSIS(M.)
Bactériologie	Hématologie Hydrologie Hygiène Maladies Infectieuses	(BAUDUROY (C.)pr.s.ch. (DEVOT (A.)pr.s.ch.)CHRISTOL (D.) (TOURNIER (P.))BARRIER (P.) (GODLIARD(R.)pr.s.ch.)M... (M... COENET (M.) (BOYER(J.)pr.s.ch.)DESMARIS(M.)pr.s.ch. BARTIN(R.)pr.s.ch.

	MM.
Médecine légale	DEROBERT(L.)pr.s.ch.
	GAULTIER (M.)
	HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRASSET (J.)
	LE LORIER (G.)
	LEPAGE (F.)
	MERGER (R.)
	MORIN (P.)
	RAVINA (J.)
	ROBEY (M.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.)
	DESVIGNES (P.)
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngdogie	AUBRY (M.)
	MADURO (R.)
Parasitologie	BRUMPT(L.C.)pr.s.ch.
	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	RUDLER(J.)pr.s.ch (dét.)
	ABOULKER (P.)
	BARCAT (J.)
	CAUCHOIX (J.)
	DUBOST (C.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GERMAIN (A.)
	GOSSET (J.)
	LAURENCE (G.)
	LORTAT-JACOB (J.)
	OLIVIER (Cl.)
	POILLEUX (F.)
	THOMERET (G.)
	VERNE (J.M.)
	N... N...
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
	MAURICE (P.)
Pathologie médicale	HAGUENAU(J.)pr.s.ch.
	BOUDIN (G.)
	BOUVIER (J.B.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISSAUD (H.)
	CASTAIGNE (P.)
	CONTE (M.)
	DEROT (M.)
	POMART (A.)
	LAMOTTE (M.)

	MM.
Pathologie médicale	LAROCHE (C.P.)
	MACREZ (Cl.)
	MILLIEZ (P.)
	PEQUIGNOT (H.)
	RAMBERT (P.)
	ROYER (P.)
	THIEFFRY (St.)
	TURIAF (J.)
	WOLFROMM (R.)
	N...
	N...
Pédiatrie	JOSEPH (R.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKY (Cl.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)pr.s.ch.
	N...
Physiologie	BARJETON(D.)pr.s.ch.
	PARROT(J.)pr.s.ch.
	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	N...
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie-infantile	N...
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.)
	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	PERRAULT (M.)
Urologie	KUSS (R.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	(AMELINE (A.))HUGUIER (J.) (LEGER (L.))PADOVANI (P.) (ROUX (M.)	Clinique neurologique	DE SEZE (S.)
		Clinique obstétricale	MAYER (M.)
		Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
Clinique médicale	(DREYFUS (Gilbert) (KOURILSKY (R.)	Clinique pédiatrique	LAPLANE (R.)
		Clinique psychiatrique	BARUK (H.)

Secrétaire général de la Faculté — M. MOREL (J.)

Secrétaire — Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction — M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs — Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)

Bibliothécaires — Mme CONTET (J.)
Mlles LAURENT (H.)
LE NOIR (G.)
QUIEVREUX (E.)

A mon Père

A ma Mère

A ma Femme

A mes Enfants

A toute ma Famille

A mes Amis

A Monsieur le Professeur PIEDELIEVRE

Membre de l' Académie de Médecine
Professeur de Médecine Légale à la
Faculté de Médecine.

Expert près les Tribunaux.

qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
Thèse.

Je le remercie respectueusement.

A Monsieur le Professeur Agrégé BARUK

A mes Juges

A mes Maîtres des Hôpitaux de POITIERS

A Monsieur le Docteur FOUKS

Ancien Interne des Hôpitaux Psychiatriques
de la Seine.

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques.

Médecin-Chef au Quartier Psychiatrique
des Hôpitaux de POITIERS.

Il m'a inspiré le sujet de cette Thèse

et guidé tout au cours de ce travail.

Je lui exprime ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur ROUSSEAU

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Professeur à l'Ecole de Médecine de
POITIERS.

Médecin des Hôpitaux de POITIERS.

Que je remercie de son enseignement.

A mes Collègues d'Internat

Au Docteur LAINE

Ancien Interne des Hôpitaux de
POITIERS.

Que je remercie de son amitié et de

sa précieuse collaboration.

I N T R O D U C T I O N

L'apparition des neuroleptiques dans le traitement des maladies mentales a complètement modifié le pronostic de certaines psychoses graves et les conditions d'hospitalisation dans les hôpitaux psychiatriques. Les deux principaux neuroleptiques sont la Chlorpromazine synthétisée à partir des antihistaminiques phénothiaziniques et la Réserpine, alcaloïde du Rauwolfia Serpentina. En outre des perturbations digestives (diarrhée ou constipation), hépatiques (ictère), cardio-vasculaires (bradycardie ou tachycardie), endrocriniennes (galactorrhée, obésité, diabète insipide), il apparaît parfois au cours du traitement par ces médicaments, des effets secondaires importants et désagréables de type psychomoteur qui en limitent, dans certains cas, l'utilisation.

Afin de pallier à ces troubles et de continuer à traiter les malades - il est maintenant classique de dire que l'arrêt du traitement neuroleptique dans les schizophrénies et délires chroniques détermine des rechûtes - on a utilisé, avec des résultats variables, des antiparkinsonniens de synthèse. C'est ainsi que nous avons été amenés à expérimenter à Poitiers, pendant dix-huit mois, dans le service de Psychiatrie-Femmes du Docteur FOUKS, un nouveau médicament actif dans les syndromes extra-pyramidaux et doué de propriétés psychotoniques : le Chlorhydrate d'Orphénadrine ou B.S. 59-30.

Notre propos au cours de cette étude sera de passer successivement en revue l'étude des effets psychomoteurs consécutifs à l'administration des neuroleptiques tant sur le plan expérimental que clinique, d'exposer les principaux caractères chimiques et pharmacologiques du B.S. 59-30 et enfin, de rapporter les résultats de notre expérimentation.

EFFETS PSYCHOMOTEURS EXPERIMENTAUX.

Monsieur le Professeur BARUK a réalisé, avec ses collaborateurs, de nombreux et éminents travaux expérimentaux concernant les effets psychomoteurs secondaires à l'administration des divers neuroleptiques classiques en utilisant les méthodes qu'il a déjà employées lors de ses remarquables études sur la catatonie expérimentale.

Cette méthode consiste à administrer à des séries d'animaux dont le niveau d'intégration du système nerveux est de plus en plus élevé, des doses régulièrement croissantes du produit étudié et à observer les effets psychomoteurs consécutifs à cette administration. Les principaux produits ainsi étudiés sont la Chlorpromazine, la Réserpine, les extraits totaux de Rauwolfia Serpentina, la Rescinamine.

Nous rappellerons, à propos de la Chlorpromazine, de la Réserpine et des extraits totaux de Rauwolfia Serpentina, l'essentiel des résultats obtenus étant donné la fréquence de l'utilisation en thérapeutique humaine de ces neuroleptiques et les analogies qui ne manquent pas d'exister entre les effets psychomoteurs expérimentaux et certains aspects cliniques du syndrome neuroleptique.

A) "La Chlorpromazine détermine une action sédative et hypokinétique qui va du simple ralentissement de l'activité à la catatonie expérimentale caractérisée". (BARUK).

Chez les poissons et les oiseaux, il obtient une diminution de l'activité.

Chez le cobaye, la Chlorpromazine à forte dose détermine un ralentissement moteur, une catalepsie passagère.

Chez la souris, avec des doses relativement peu élevées, il apparaît une

véritable catalepsie avec maintien des attitudes et immobilité dans les opsitions inconfortables.

Chez le chat, les doses croissantes de Chlorpromazine déterminent d'abord un ralentissement psychomoteur, ensuite du sommeil, enfin de la catalepsie. Les faits sont des plus nets chez le singe où il obtient d'abord un léger sommeil et de l'engourdissement, à doses plus fortes un sommeil cataleptique et à un degré de plus, une catatonie expérimentale avec attitude en flexion caractéristique et négativisme. A doses plus fortes, correspondant à 800 mg, chez un adulte de 60 kg : catalepsie considérable suivie de parésie, l'animal s'aplatissant sur le sol.

De ce qui précède, il apparaît que la catatonie expérimentale chlorpromazique est d'autant plus facile à obtenir qu'on s'élève davantage dans l'échelle animale, ce qui est en faveur d'une action corticale de la Chlorpromazine.

B) La Réserpine détermine constamment une catatonie expérimentale impressionnante chez le pigeon, le cobaye, la souris et les singes, caractérisée par :

- intensité de la catalepsie et du négativisme,
- existence de mouvements stéréotypés de la tête et du cou, attitudes théâtrales, face contre terre, rappelant le patheticismusde Kalbaum (singe),
- rétrécissement de la fente palpébrale et énophtalmie,
- survenue d'un facteur parétique qui, après un certain temps, se superpose à la catatonie,
- conservation du réflexe de retournement et du réflexe de posture de Magnus, contrairement à la Chlorpromazine,
- à partir de 1 mg à 1 mg5-kg, tremblement quasi constant chez le singe,
- durée de l'intoxication et des troubles psychomoteurs prolongée, alors que cet effet est rapide et passager avec la Chlorpromazine.

C) Les extraits totaux de Rauwolfia Serpentina ne déterminent une catatonie expérimentale que chez le pigeon, et à très fortes doses. Cette catalepsie est de courte durée et suivie d'une parésie importante. La toxicité est réduite, les troubles neurologiques rares et caractérisés, à doses très fortes, par de petits mouvements anormaux et saccadés des pattes, suivis d'un tremblement généralisé et d'une rigidité de décérébration.

EFFETS PSYCHOMOTEURS CLINIQUES.

Fréquence et conditions d'installation du syndrome neuroleptique.

Les observations de STECK portant sur 137 hommes et 340 femmes traités par la Chlorpromazine révèlent un tel syndrome chez 44,5% des hommes et 42,4% des femmes.

Pour FLUGEL, la durée plus que la dose de neuroleptique intervient dans l'installation du syndrome dont les premiers signes apparaissent ordinairement vers la fin de la seconde semaine de traitement. DELAY, DENIKER et Coll. ont rapporté l'observation d'un malade traité par 10 mg de Réserpine per os et chez qui des signes extra-pyramidaux sont apparus d'emblée à leur maximum au bout de vingt-quatre heures. Les auteurs insistent par ailleurs sur l'importance des doses.

Nous allons maintenant rappeler les principales manifestations rencontrées au cours du traitement par deux des plus anciens sinon plus importants neuroleptiques, à savoir : la Chlorpromazine et la Réserpine.

A) Effets psychomoteurs dus à la Chlorpromazine : Les cures prolongées réalisent essentiellement un syndrome bradykinétique :

- marche lente,
- perte du balancement des bras,
- facies figé, mimique pauvre, clignement des paupières rare,
- parole monotone.

Mais on a rencontré aussi :

- un tremblement des extrémités,
- des crises oculogyres - LETAILLEUR, MORIN,
- syndrome de bouche décrit par FOUKS et KULENKAMPF, caractérisé par des

accès de protrusion de la langue avec contracture des masséters, du plancher de la bouche et sécheresse de la bouche.

On a signalé enfin, des manifestations psychomotrices importantes et désagréables : akathisie et tasikinésie.

Elles constituent parfois l'essentiel du syndrome subjectif. Elles consistent en des sensations d'impatience dans les masses musculaires des membres inférieurs qui obligent le malade à des marches incessantes et à des changements de position continuels entraînant de ce fait une impossibilité à s'asseoir, en même temps que de l'insomnie et de l'anxiété.

Nous citerons pour mémoire que des accès hystériformes avec arc de cercle et torticolis spastique ont été décrits par LABHARDT en 1953. Ils sont exceptionnels.

B) Effets psychomoteurs dus à la Réserpine.

On rencontre surtout des signes très proches du syndrome de Parkinson post-encéphalitique. On note :

- une hypertonie musculaire franche, plastique avec phénomène de la roue dentée, réflexe de posture au niveau du biceps et du jambier antérieur,
- une augmentation de la réflectivité des naso-palpébraux. FOUKS a décrit des dystonies d'attitude consistant en une hyperlordose par hypertonie des muscles des gouttières paravertébrales dorsales et lombaires,
- balancement des bras pendant la marche inconstamment aboli,
- facies crispé, parole mal articulée, brédouillée.

A côté de ces manifestations purement hypertoniques, on doit signaler les formes excito-motrices du syndrome neuroleptique qui, lorsqu'elles existent, sont plus précoces dans leur apparition que l'hypertonie - Melle MORDRET - Ces formes sont caractérisées par :

- tremblement lent acromélique des extrémités, mais il est, le plus souvent, de type physiologique ;
- myoclonies décrites par Melle MORDRET, DELAY, DENICKER. Localisées au niveau des muscles de la face et du cou, des muscles fessiers, faisant tressauter le malade sur la chaise où il est assis.
- mouvements lents de torsion de type athétoïde au niveau du membre supérieur - Melle MORDRET -
- mouvements choréo-athétosiques - FOUKS, LAINE -
- tasikinésie et akathisie plus fréquentes avec la Réserpine qu'avec la Chlorpromazine ;
- Enfin, des crises d'épilepsie ont été signalées par FOUKS, LAINE, BORESTEIN au cours du traitement au Serpasil.

C) Syndrome particulier à l'association Chlorpromazine-Réserpine.

Il réalise rarement le vrai syndrome parkinsonnien. Les formes excito-motrices dues à la Réserpine sont des plus rares. Ce syndrome est caractérisé par une légère akinésie, un facies figé et la perte uni ou bilatérale du balancement des bras. C'est ici que le syndrome de bouche décrit par FOUKS est le plus net. Les malades qui en sont atteints présentent, d'une manière constante et impérieuse, des phénomènes d'ouverture et fermeture de la bouche accompagnés de mouvements de déglutition.

Enfin, les dystonies d'attitude, la tasikinésie et l'akathisie au cours de l'association Chlorpromazine-Réserpine ne sont pas moins fréquentes.

Ces syndromes neuroleptiques mettent bien en évidence l'analogie existant entre toute une série de syndromes psychomoteurs allant de l'hystérie à l'épilepsie en passant par les syndromes parkinsonniens et catatoniques. Rappelons à ce sujet que GUIRAUD, s'appuyant sur la clinique, avait autrefois essayé de rapprocher le syndrome catatonique des troubles extra-pyramidaux.

BARUK, au contraire, s'était attaché à souligner les différences cliniques qui existent chez l'homme entre la catatonie et les troubles extra-pyramidaux. Dans ses études expérimentales sur la catatonie, il démontra qu'elle impliquait une intoxication diffuse de tout le système nerveux tant des formations corticales que sous-corticales.

Ce n'est pas le moindre intérêt de la thérapeutique neuroleptique que de redonner une importance nouvelle à ces travaux. Ils ont montré, en effet, qu'il y a passage d'un syndrome à l'autre. Si dans les cas typiques, on peut, comme en pathologie classique, faire une distinction nette entre les troubles extra-pyramidaux et la catatonie, il est, au contraire, des cas où le syndrome neuroleptique évoque des syndromes mixtes : un certain degré de catatonie venant compliquer et se surajouter aux troubles psycho-moteurs.

Ces données expérimentales et cliniques se comprennent mieux à la lumière des travaux modernes qui ont profondément modifié nos conceptions sur la neurophysiologie et qui permettent de mieux comprendre les analogies existant entre les différents syndromes, car tout, semble-t-il, résulte d'un même phénomène physiopathologique : le dérèglement du système réticulé.

On sait, grâce aux recherches qui ont été réalisées ces dernières années par MAGOUN, RHINES, MORUZZI, DELL, BONVALLET, HUGELIN, que la formation réticulaire du tronc cérébral revêt une importance neurophysiologique considérable intéressant la régulation de la motricité et le niveau d'activité

cérébrale. Ce sujet paraît être encore en pleine évolution et certains de ses aspects ne sont pas définitivement éclairés; cependant, on peut distinguer, sur le plan fonctionnel, un système réticulaire ascendant activateur et un système réticulaire descendant.

Le système réticulaire ascendant activateur constitue, à côté du système thalamique diffus de JASPER, l'un des deux mécanismes non spécifiques de la régulation corticale. Il s'étend, d'un seul tenant, de la décussassion pyramidale à l'hypothalamus postérieur et latéral. Ses afférences sont constituées par de nombreuses collatérales courtes des grands réseaux ascendants des voies sensitives des voies sensorielles et végétatives et des voies de l'olfaction et de la vision qui, elles, ne traversent pas le tronc latéral. On conçoit ainsi que la formation réticulaire activatrice soit informée de tous les messages provenant du monde extérieur.

Ses efférences se dirigent vers le tronc cérébral.

Depuis les travaux de DELL,BONVALLET, HIEBEL et HUGELIN, on admet qu'un facteur humoral intervient dans les phénomènes d'activation corticale par l'intermédiaire d'une action sur la formation réticulaire. C'est ainsi que l'action activatrice de l'adrénaline et de l'acide carbonique a été miseen évidence.

Le système réticulaire descendant a une fonction double : facilitatrice et inhibitrice.

Le système descendant inhibiteur est localisé dans la région ventrale et médiane du bulbe. Il subit un triple contrôle : cérébral à partir de l'aire suppressive 45, cérébelleux à partir du lobe antérieur, et enfin sino-carotidien.

Le système descendant facilitateur dont la stimulation favorise le réflexe myotatique se projette sur toute la hauteur du tronc cérébral.

Il apparaît que c'est du bon équilibre entre les deux systèmes descendants facilitateur et inhibiteur que résulte l'harmonie de la motricité et du tonus musculaire.

Tout déséquilibre entre les deux systèmes favorise l'apparition de troubles moteurs. C'est ainsi que la rigidité de décérébration observée lors d'une section du tronc cérébral entre les tubercules quadrijumeaux antérieurs et postérieurs s'explique aisément par la prépondérance de l'activité du système réticulaire facilitateur qui, lui a conservé ses afférences.

De même, la lésion par électrocoagulation, chez le singe, de la zone facilitatrice de la calotte mésencéphalique et du pont, réalisée par WORD, MAGOUN et MAC CULLOCH, a déterminé, un tremblement de repos s'exagérant aux émotions et disparaissant lors du mouvement.

Ces lésions réticulaires créant un déséquilibre entre les différentes formations, semblent donc être responsables de ces manifestations.

Certains médicaments exercent une dépression ou une excitation sur le système réticulaire, ainsi que le montrent les travaux de HIEBEL et Coll. à propos de la Chlorpromazine :

1 - Diminution des réponses de la formation réticulaire aux incitations sensorielles et nociceptives.

2 - Suppression des effets activateurs centraux.

3 - Diminution du niveau de conscience, de la motricité, de la thermogénèse et diminution de la réactivité aux agressions.

Ces faits confirment l'action adrénalytique de la Chlorpromazine mise en évidence par S. COURVOISIER.

C'est d'ailleurs dans la modification de l'équilibre existant entre les formations activatrices et inhibitrices de la réticulée que Ph.DECOURT envisage le mode d'action principal des neuroleptiques.

La sensibilité de la réticulée à divers agents chimiques a été vérifiée par BRADLEY et ELKES. Ils ont étudié ces dernières années, les rôles respectifs des médiateurs sur la vigilance et sur l'activité électrique. Ces expériences ont été faites sur des chats isolés dans des chambres insonorisées. L'animal est libre de ses mouvements bien que porteur d'électrodes implantées dans son cerveau. Ces auteurs ont étudié successivement l'action de l'ésérine , l'atropine, l'amphétamine et la sérotonine :

a) l'ésérine : 5 à 10 minutes après son administration, tracé de vigilance normal, que l'animal dorme ou soit en convulsion. Il y a donc dissociation entre le comportement et le tracé corticographique.

b) atropine : 5 à 10 minutes après son administration, le tracé corticographique enregistre un tracé de sommeil; l'animal est cependant éveillé et même un peu surexcité.

c) amphétamine : comportement très vigilant et tracé de haute vigilance. Il y a donc une excellente corrélation entre la corticographie et le comportement.

d) sérotonine : comportement indolent et corticogramme d'alerte.

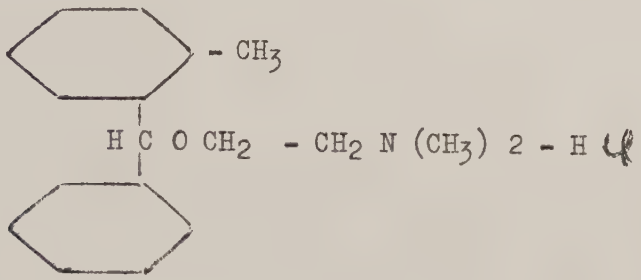
Toutes ces drogues, à l'exception de l'amphétamine, provoquent une dissociation entre le tracé et le comportement.

RINALDI et HIMWITCH, étudiant plus particulièrement certains médicaments correcteurs des effets secondaires psychomoteurs des neuroleptiques, ont montré que le Trihexyphénidyl et le cogentin agissent dans le sens du rééquilibre fonctionnel entre les deux systèmes, facilitateur et inhibiteur, ce qui permet la poursuite du traitement par les neuroleptiques.

Il semble, bien qu'il s'agisse d'une hypothèse non vérifiée expérimentalement qu'étant donné les résultats cliniques que nous avons obtenus avec le chlorhydrate d'Orphénadrine, l'on puisse assimiler son mode d'action à celui des médicaments étudiés par RINALDI et HIMWITCH.

C H I M I E

Le Chlorhydrate d'Orphénadrine ou Chlorhydrate de b-dimethylaminoethyl-2-méthylbenzhydrylether possède la formule développée suivante :



Il dérive de la diphénydramine par l'introduction dans cette molécule d'un radical méthyl en position ortho.

C'est une poudre blanche cristalline soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'acétone.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

D'après A.B.H. FUNCKE, dont nous résumons succinctement les travaux, le Chlorhydrate d'Orphénadrine a les propriétés suivantes :

Toxicité aiguë et chronique :

1) La DL 50 chez la souris est voisine de 150 mg par kilog pour la voie orale et de 25 mg par kilog pour la voie veineuse.

2) L'administration à des rats d'une dose orale de 75 mg par kilog de poids, pendant 8 semaines, n'exerce aucune influence sur leur croissance.

Effets sur le système nerveux central :

1) A dose massive, le BS 59.30, de même que les substances ayant une action centrale, a des effets hypothermisants. D'autre part, il s'oppose à la chute de température provoquée par la Réserpine.

2) Le Chlorhydrate d'Orphénadrine agit sur la même structure (partie ventro-caudale du diencéphale) que la Scopolamine, mais, contrairement à celle-ci, c'est un stimulant des centres respiratoires et spinaux.

3) Le BS 59.30 accroît la motilité et s'oppose à la diminution de la motilité observée chez les souris traitées par la Réserpine. Il possède donc des propriétés antiakinétiques.

Effets sur le système nerveux autonome.

Comparé à la Diphénydramine, le BS 59.30 a une action anticholinergique supérieure tandis que l'effet antihistaminique est moindre. Cependant, l'action parasympaticolytique reste faible. La salivation provoquée chez le lapin peut être réduite par le BS 59.30, mais cet effet est 300 fois plus faible que celui de l'Atropine.

Action sur les terminaisons nerveuses sensitives :

Le B.S. 59.30 possède en effet, une action anesthésique de surface, mise en évidence au niveau de la cornée de l'oeil du lapin.

ETUDE CLINIQUE

Nous avons expérimenté pendant 18 mois le Chlorhydrate d'Orphénadrine dans le traitement des syndromes neuroleptiques et son action a été appréciée comparativement au Trihexyphénidyl. Pour cette expérimentation, nous avons disposé de dragées glutinisées dosées à 50 mg.

Nous rapportons dans ce qui suit, les observations de trente-trois malades présentant des troubles psychomoteurs consécutifs à l'administration de neuroleptiques et traités par le B.S. 59.30. Nous avons noté :

amélioration dans 21 cas,

aucune amélioration dans 12 cas.

OBSERVATIONS : 33 CAS

1°) MALADES AMELIOREES : 21 CAS.-

n° 1 - Mme Ami... 70 ans, psychose paranoïde ancienne. Traitée par Réserpine : 3 mg. Chlorpromazine : 100 mg. Syndrôme neuroleptique. Facies figé. Attitude soudée. Akinésie. Hypertonie. Roue dentée. Tremblements. Syndrome de la bouche. Dystonie d'attitude avec inclinaison à gauche.

Traitée par le Trihexyphénidyl : 2 mg par jour, mal toléré en raison de sécheresse de la bouche. Persistance d'akinésie, d'hypertonie, d'accès de tremblements, de dystonies d'attitude avec syndrôme de la bouche.

Le Chlorhydrate d'Orphénadrine, 250 à 300 mg par jour pendant 53 jours, améliore l'hypertonie, le tremblement, ainsi que la dystonie d'attitude. Le facies est moins figé, plus vivant, mais apparition, avec 300 mg par jour, de légère hébètude et surtout de surdité.

n° 2 - Mme Bar... 60 ans. P.H.C. Traitée par Réserpine : 2 mg, Chlorpromazine : 100 mg. Akinésie, hypertonie, roue dentée, tremblements très marqués. Chlorhydrate d'Orphénadrine : 200 mg par jour pendant 72 jours. Régression de l'hypertonie facilitant la marche. Visage moins figé. Diminution des tremblements qui ne sont plus continus et n'apparaissent que par intermittence.

n° 3 - Mme Bra... 52 ans. Réserpine : 2 mg 5. Hypomimie, akinésie, hypertonie, démarche soudée, tremblements discrets, syndrome de la bouche.

Chlorhydrate d'Orphénadrine : 450 mg par jour pendant 63 jours. Nette amélioration du syndrome de la bouche et de l'hypertonie.

n° 4 - Mme Cha... 67 ans, P.H.C. Réserpine : 2 mg 5. Facies figé. Tremblements importants. Chlorhydrate d'Orphénadrine : 50 mg par jour pendant 154 jours. Disparition du tremblement et de l'hypomimie.

n° 5 - Mme Che... 37 ans, Schizophrénie. Réserpine : 2 mg 5, Chlorpromazine : 100 mg. Hypertonie gauche. Perte du balancement. Roue dentée. Tremblement bi-latéral. Trihexyphénidyl : 4 mg par jour : légère amélioration. Chlorhydrate d'Orphénadrine : 50 mg par jour pendant 197 jours. Disparition de l'hypertonie et de la roue dentée. Réapparition du balancement du bras gauche. Nette régression des tremblements.

n° 6 - Mlle Des... 46 ans. Démence précoce. Réserpine : 5 mg, Chlorpromazine : 100 mg. Facies figé. Démarche soudée. Perte du balancement. Tremblements. Chlorhydrate d'Orphénadrine : 250 mg par jour pendant 35 jours. Diminution de l'hypertonie, des tremblements. Facilitation de la démarche. Légère euphorie. Amélioration du contact. Reprise d'une petite activité pragmatique.

L'arrêt du Chlorhydrate d'Orphénadrine provoque rapidement la rechute. Propos peu cohérents. Contact difficile. Apragmatisme. Instabilité. La reprise de la médication stabilise à nouveau la malade.

n° 7 - Mlle Dub... 62 ans. Psychose paranoïde. Réserpine : 3 mg. Facies figé. Tremblements accentués.

Chlorhydrate d'Orphénadrine : 50 mg par jour pendant 3 jours, puis 300 mg par jour pendant 31 jours. Nette amélioration. Moins figée. Disparition des tremblements. Plus souriante et plus active.

n° 8 - Mme Dur... 57 ans. Schizophrénie. Réserpine : 2 mg, Chlorpromazine : 100 mg. Akinésie. Démarche soudée. Perte du balancement des bras. Hypertonie. Roue dentée. Syndrome de la bouche. Tremblements accentués.
Trihexyphénidyl : 5 mg associé à 2 Kémadrine ; très légère amélioration.
Le Chlorhydrate d'Orphénadrine que l'on montera progressivement à 400 mg par jour (35 g. 65 en 190 jours) amène une nette amélioration. Malade plus euphorique, plus active, moins soudée. Amélioration du syndrome de la bouche, du tremblement. Disparition de l'akinésie.

n° 9 - Mme Fil... 50 ans. Schizophrénie. Réserpine : 2 mg 5, Chlorpromazine : 100 mg. Hypertonie. Roue dentée. Tremblements accentués. Bradykinésie.
Chlorhydrate d'Orphénadrine : 150 mg par jour pendant 39 jours. Nette diminution des tremblements et du ralentissement psychomoteur.

n°10 - Mlle Gen... 35 ans. Schizophrénie. Réserpine : 2 mg 5. Facies figé. Démarche soudée, sans balancement. Hypertonie. Tremblements.
Chlorhydrate d'Orphénadrine : 250 mg par jour pendant 32 jours. Amélioration du tremblement et de l'hypertonie.

n°11 - Mlle Gra... 35 ans. Schizophrénie. Réserpine : 3 mg, Chlorpromazine : 100 mg. Trihexyphénidyl : 2 mg par jour. Traitement mal supporté. Vertiges, sécheresse de la bouche.
Chlorhydrate d'Orphénadrine : 50 mg par jour pendant 15 jours, puis 150 mg par jour pendant 87 jours. Nette sédation de l'hypertonie. Disparition des tremblements ainsi que des vertiges et de la sécheresse de la bouche.

n°12 - Mlle Mai... 17 ans. Schizophrénie. Réserpine : 2 mg 5, Chlorpromazine : 100 mg. Hypomimie. Hypokinésie. Tremblements. Instabilité psychomotrice. Activité peu cohérente. Autisme. Asthénie.

Trihexyphénidyl : 2 mg par jour. Sans résultat, mal toléré.

Chlorhydrate d'Orphénadrine : 200 mg par jour. Très nette amélioration. Malade moins figée, plus souple, plus active, plus souriante, plus euphorique. Régression de l'asthénie et de l'autisme. Activité plus cohérente.

n°13 - Mme Men... 58 ans. Schizophrénie. Réserpine : 2 mg 5, Chlorpromazine : 100 mg. Syndrome extra-pyramidal, Hypertonie. Akatisie, Tasikinésie. Tremblements. Dystonie d'attitude avec syndrome de la bouche, apparus après un traitement prolongé aux neuroleptiques (Réserpine, Chlorpromazine) et persistant, sans atténuation, cinq mois après l'arrêt de ces drogues.

Trihexyphénidyl : 5 mg par jour. Amélioration légère de l'hypertonie et de l'akatisie et de la tasikinésie. Persistance, malgré l'association de Maxiton, de la dystonie d'attitude et du syndrome de la bouche.

Chlorhydrate d'Orphénadrine : 450 mg par jour pendant 19 jours. Disparition de la dystonie d'attitude. Nette régression du syndrome de la bouche.

n°14 - Mme Mét... 60 ans. Schizophrénie. Réserpine : 5 mg, Chlorpromazine : 100mg. Akinésie. Hypertonie. Roue dentée. Attitude soudée. Perte du balancement.

Trihexyphénidyl : 7 mg par jour : amélioration du tremblement. Mauvaise tolérance, vertiges, sécheresse de la bouche et, malgré cette médication, apparition d'une dystonie.

Chlorhydrate d'Orphénadrine : 150 mg par jour pendant 12 jours. Bonne tolérance. Amélioration des tremblements et régression partielle de la dystonie d'attitude.

n°15 - Mlle Mig... 54 ans. Schizophrénie. Réserpine : 3 mg, Chlorpromazine : 100 mg. Facies figé. Akinésie. Tremblements. Dystonie d'attitude.
Trihexyphénidyl : 7 mg par jour : amélioration légère.
Chlorhydrate d'Orphénadrine : 350 mg par jour pendant 7 jours. Nette amélioration de la dystonie d'attitude.

n°16 - Mlle Mou... 49 ans. Schizophrénie. Réserpine : 2 mg 5, Chlorpromazine : 100 mg. Hypertonie. Roue dentée. Attitude soudée. Tremblements accentués.
Trihexyphénidyl : 5 mg par jour, améliore les tremblements et l'hypertonie, mais provoque quelques vertiges.
Chlorhydrate d'Orphénadrine : 350 mg par jour pendant 93 jours. Meilleure tolérance. Disparition des tremblements. Amélioration de l'état mental.

n°17 - Mme Mon... 56 ans. Dépression. Réserpine : 2 mg 5. Tremblements accentués.
Chlorhydrate d'Orphénadrine : 150 mg par jour pendant 35 jours. Légère amélioration des tremblements.

n°18 - Mlle Pri... 43 ans. Déséquilibre mental avec exaltation chronique.
Réserpine 5 mg. Chlorpromazine : 100 mg. Facies figé. Akinésie. Dépression. Tremblements. Trihexyphénidyl : 5 mg par jour, sans résultats sensibles.
Chlorhydrate d'Orphénadrine : 300 mg par jour pendant 5 jours. Malade moins figée, plus vivante, plus souriante. Nette amélioration mentale, plus gaie, plus euphorique, plus active.

n°19 - Mlle Rag... 58 ans. Schizophrénie. Réserpine : 2 mg 5. Chlorpromazine : 100 mg. Akinésie, Hypertonie. Attitude soudée.
Trihexyphénidyl : 5 mg par jour. Amélioration des tremblements.

Chlorhydrate d'Orphénadrine : 200 mg par jour pendant 33 jours. Amélioration de qualité supérieure.

n°20 - Mme Reb... 49 ans. Réserpine : 5 mg, Chlorpromazine : 100 mg. Attitude figée. Akinésie. Hypertonie prédominant à gauche. Dystonie d'attitude avec inclinaison à gawche. Sialorrhée. Syndrome de la bouche.
Le Trihexyphénidyl, peu efficace, provoque des vertiges.
Chlorhydrate d'Orphénadrine : 300 mg par jour pendant 54 jours. Réduit le syndrome de la bouche, améliore considérablement la dystonie d'attitude, supprime la sialorrhée, ainsi que les tremblements. Nette amélioration mentale, meilleur contact, meilleure activité pragmatique.
L'arrêt du Chlorhydrate d'Orphénadrine entraîne la réapparition du tremblement, ainsi qu'une nette rechute au point de vue mental. La reprise de la médication procure rapidement une nouvelle amélioration.

n°21 - Mlle Tou... 60 ans. Schizophrénie. Serpasil : 2 mg, Chlorpromazine : 100 mg. Hypertonie. Tremblements. Syndrome de la bouche.
Trihexyphénydyl : 5 mg. Légère amélioration.
Chlorhydrate d'Orphénadrine : 450 mg par jour pendant 70 jours. Amélioration de qualité supérieure avec nette régression du syndrome de la bouche.

II. - MALADES NON AMELIOREES : 12 CAS.-

n°22 - Mme Ald...56 ans. Réserpine : 2 mg 5. Délire de persécution. Hypertonie. Akinésie. Tremblements.
Peu améliorée par le Trihexyphénidyl : 5 mg par jour.
Chlorhydrate d'Orphénadrine : 150 mg par jour pendant 17 jours. Reste également sans effet.

n°23 - Mme Aud... 56 ans. Schizophrénie. Réserpine : 2 mg 5, Chlorpromazine : 100 mg. Hypomimie. Akinésie. Hypertonie. Tremblements.
Trihexyphénidyl : 5 mg par jour. Légère amélioration.
Chlorhydrate d'Orphénadrine : 150 mg par jour pendant 16 jours. Amélioration de qualité inférieure.

n°24 - Mme Bou... Facies figé. Hypertonie. Roue dentée. Tremblements.
Trihexyphénidyl : 5 mg par jour. Légère amélioration.
Chlorhydrate d'Orphénadrine : 50 mg par jour pendant 18 jours. Résultats comparables.

n°25 - Mlle Bra... 18 ans. Maniaque dépressive. Réserpine : 2 mg 5, Chlorpromazine : 100 mg. Hypomimie. Hypertonie. Légers tremblements.
Le Chlorhydrate d'Orphénadrine augmenté progressivement jusqu'à 200 mg par jour (11 g 8 en 70 jours) ne donne que peu de résultats.

n°26 - Mme Bri... 45 ans. Schizophrénie. Réserpine : 5 mg, Chlorpromazine : 100 mg. Facies figé. Attitude soudée. Bradykinésie. Tremblements accentués.
Chlorhydrate d'Orphénadrine : 100 mg par jour pendant 7 jours. Pas d'amélioration, mais la malade, peu coopérante, doit recracher ses comprimés.

n°27 - Mlle Bro... 18 ans. Débilité évolutive. Réserpine : 2 mg 5. Facies figé. Légers tremblements. Peu améliorée par le Trihexyphénidyl : 7 mg par jour.
Chlorhydrate d'Orphénadrine : 300 mg par jour pendant 7 jours. Sans résultat.

n°28 - Mlle Cau... 58 ans. Psychose maniaque dépressive. Réserpine : 1 mg. Chlorpromazine : 100 mg. Tremblements. Instabilité psychomotrice. Puérilisme.
Trihexyphénidyl : 5 mg. par jour. Sans résultat.
Chlorhydrate d'Orphénadrine : 300 mg. par jour pendant 59 jours, puis 500 mg. par jour pendant 16 jours. Sans résultat.

n°29 - Mme Des... 28 ans. Schizophrénie. Réserpine : 2 mg.5. Facies figé. Akinésie. Tremblements.

Chlorhydrate d'Orphénadrine : 150 mg. par jour pendant 11 jours. Sans résultat.

n°30 - Mme Mor... 59 ans. Schizophrénie. Réserpine : 1 mg, Chlorpromazine : 100 mg. Facies figé. Hypertonie. Attitude soudée. Tremblements. Roue dentée. Instabilité. Syndrome de la bouche. Exophtalmie. Traitée sans succès par le Trihexyphénidyl : 5 mg par jour.

Chlorhydrate d'Orphénadrine : 300 mg par jour pendant 27 jours améliore la sécheresse de la bouche et les gastralgies provoquées par le Trihexyphénidyl, mais paraît aggraver le syndrome de la bouche.

n°31 - Mme Obo... 48 ans. D.P. Réserpine : 2 mg 5. Hypertonie. Tremblements.

Chlorhydrate d'Orphénadrine : 150 mg par jour pendant 4 jours. Sans résultat. Traitement suspendu en raison de l'indocilité de la malade.

n°32 - Mme Pou... 54 ans. Réserpine : 5 mg, Chlorpromazine : 100 mg. Aspect figé. Attitude soudée. Perte du balancement. Tremblements accentués.

Trihexyphénidyl : 7 mg par jour pendant 30 jours. Sans résultat Malade indocile et peu coopérante.

n°33 - Mme Sei... 50 ans. Réserpine : 2 mg5. Facies figé. Hypertonie. Attitude soudée. Akatisie. Tasikinésie. Tremblements. Syndrome de la bouche.

Trihexyphénidyl : 8 mg par jour, sans résultat.

Chlorhydrate d'Orphénadrine : 300 mg par jour pendant 39 jours. Egalement sans effet.

ETUDE DE LA TOXICITE ET DES EFFETS SECONDAIRES

La surveillance clinique et la pratique d'examens complémentaires : numération globulaire et formule sanguine, prise de la T.A., E.C.G., nous ont montré que le Chlorhydrate d'Orphénadrine est peu toxique. Nous avons pu prescrire des doses importantes : 450 mg pendant 63 jours (observation n°13), 350 mg pendant 93 jours (obs. n°16), 400 mg pendant 190 jours (obs.n°8) et 450 mg pendant 70 jours (obs. n°21); jamais nous n'avons noté de troubles secondaires graves.

La tolérance digestive est assez bonne et si l'on a noté parfois quelques nausées et vomissements, on doit plutôt imputer ces faits à la prise d'un grand nombre de comprimés (12) qu'à l'action du BS 59.30 sur la muqueuse gastrique.

Le seul effet secondaire d'une certaine fréquence est l'assèchement de la bouche; on ne le rencontre qu'à des doses supérieures à 250 mg pro die. De toutes façons, cet assèchement est moins marqué qu'avec le Trihexyphénidyl et souvent le malade ne se plaint que d'une impression de mauvais goût.

Chez une schizophrène particulièrement instable et d'humeur labile, l'Orphénadrine a provoqué un état d'éréthisme nerveux avec légère excitation.

Dans un cas (obs. n°1), est apparue une légère hébétude avec aggravation passagère d'une surdité préexistante.

On a noté aussi des troubles du sommeil (obs. n°16) et, paradoxalement, on a vu s'installer parfois des phénomènes de somnolence qui surviennent une demi-heure après la prise du comprimé et qui disparaissent rapidement.

Enfin, aucun trouble de la vision n'a été signalé.

C O M M E N T A I R E S

L'Orphénadrine est un excellent correcteur des troubles psychomoteurs dus aux neuroleptiques. Il corrige l'hypertonie avec autant d'efficacité que le Trihexyphénidyl et agit aussi, bien que moins nettement, sur le tremblement; son action sur l'hypersialorrhée est plus marquée; enfin, sa tolérance paraît plus grande.

Le B.S. 59.30 améliore le syndrome de bouche et les dystonies d'attitude qui sont en général peu influencées par le Trihexyphénidyl. L'akathisie et la tasikinésie diminuent ou disparaissent sous B.S. 59.30.

Enfin, le Chlorhydrate d'Orphénadrine possède une action psychique bien plus marquée que celle des autres antiparkinsonniens : c'est un psychotonique euphorisant et, comme l'ont déjà signalé les auteurs américains, son action est remarquable dans les syndromes akinétiques et dépressifs. Dans ces cas, il réveille et stimule le malade, l'euphorise, corrige l'humeur, stabilise le comportement, diminue l'enraidissement psychomoteur, facilite le contact et permet la reprise d'une activité pragmatique normale. Dans les cas typiques, le facies redevient éclairé, vivant, la parole claire, le geste aisé et le mouvement libre. Dans deux cas (obs. N° 6 et 8), le B.S. 59.30 a entraîné une nette amélioration, dissipant l'inertie, la dépression, stimulant les malades, tout en réduisant l'incohérence. Chaque fois que la thérapeutique a été interrompue, ces malades ont rechuté, mais ces rechutes ont été sensibles à la reprise de la thérapeutique.

Pour augmenter la tolérance et éviter les troubles du sommeil, il convient de commencer le traitement du syndrome neuroleptique par 50 mg pro die

et d'augmenter d'un demi comprimé par jour jusqu'à 8 ou 10 comprimés si nécessaire. D'autre part, l'administration du B.S. 59.30 en deux prises le matin, moitié au réveil, moitié à midi, évite l'insomnie.

Du point de vue posologie, nous conseillons en général, sauf cas exceptionnels, 100 à 150 mg par jour.

C O N C L U S I O N

Trente-trois malades qui présentaient un syndrome neuroleptique consécutif au traitement prolongé de psychoses schizophréniques et délirantes par la Chlorpromazine et la Réserpine, ont été traitées par le Chlorhydrate d'Orphénadrine, dans le but de corriger les manifestations psychomotrices de ce syndrome.

Les résultats que nous avons obtenus nous ont permis de préciser certaines modalités de l'activité de ce produit.

1) Le Chlorhydrate d'Orphénadrine apparaît comme un excellent correcteur des troubles psychomoteurs dus aux neuroleptiques. Son action s'exerce sur l'hypertonie musculaire et, bien que moins nettement, sur le tremblement. Il permet, dans un nombre de cas appréciable, la diminution de l'akathisie et de la tasikinésie qui sont parfois les manifestations dominantes du syndrome neuroleptique.

2) Il paraît doué d'une action psychotonique euphorisante plus marquée que celle des autres anti-parkinsoniens classiques et peut, dans certains cas, se révéler utile dans les syndromes dépressifs et akinétiques, en stimulant le malade, en dissipant l'inertie et en facilitant la reprise d'une activité pragmatique normale.

3) La toxicité du produit nous est apparue extrêmement réduite, la tolérance digestive satisfaisante; quelques troubles du sommeil peuvent s'observer, ainsi d'ailleurs que des phénomènes de somnolence paradoxale.

L'effet secondaire le plus fréquent paraît consister en l'assèchement de la bouche.

Enfin, ce n'est pas le moindre intérêt des médicaments correcteurs des troubles psychomoteurs que de reposer les problèmes neurophysiologiques déjà soulevés par l'étude des neuroleptiques.

B I B L I O G R A P H I E

BARUK (H), LAUNAY (J) et BERGES : Sur une nouvelle forme de catatonie expérimentale par la Réserpine.

Ann. Méd.-Psycho. Juillet 56 T II,N°2,p.337

BARUK (H), LAUNAY (J) et BERGES : La thérapeutique par la Chlorpromazine.

Ann. Méd.-Psycho. Mai 55 T I n°5,p.705-772

BARUK (H), LAUNAY (J) et BERGES : La catatonie expérimentale par la Chlorpromazine

Ann. Méd.-Psycho. Mars 55 T I n°3,p.439-441

BARUK (H), LAUNAY (J) et BERGES : Etude physiologique expérimentale dans la série animale des extraits totaux de Rauwolfia Serpentina et de deux de ses alcaloïdes, la Réserpine et la Rescinamine.

Sem. Hop. Avril 57 - p. 31 - 49.

DECOURT (P) : Mécanisme d'action de la thérapeutique narcobiotique en général et de la Chlorpromazine en particulier en psychiatrie.

Encéphal. 1956 - n° 4 p.932-943

DELAY (J), DENICKER (P), BOURGUIGNON(A) et LEMPERIERE : Les complications d'allure extra-pyramidale au cours des traitements par la Chlorpromazine et la Réserpine.

Encéphal. 1956 - n° 4 p. 1093 - 1098

DELL (P), BONVALLET (M) et HUGELIN : Démonstration d'un mécanisme adrénergique au niveau des formations réticulées du tronc cérébral.

Encéphal. 1956 - n°4 p. 1119 - 1122

DOSHAY et CONSTABLE : Treatment of paralysis agitans with orphenadrine hydrochloride

Tama. 13 avril 57 - Vol. 163

FOUKS (L), LAINE, FERRANT et PAGOT: Note sur l'intérêt psychiatrique d'un nouvel anti-parkinsonnien de synthèse.

C.R. Séance Méd. Psych. 22.I2.58

FOUKS (L), LAINE, FERRANT et PAGOT: Rapport clinique sur un nouvel anti-parkinsonnien

C.R. lère réunion Soc.Psycho.Pharmaco-Biochimie 30 nov. 1958.

FOUKS (L), LAINE, DARIOTIS, FOUCAULT, BAILLY : Les effets secondaires du Serpasil.

53me congrès Méd. Alien. Neuro. France et langue française.

Nice 5 - 11 Septembre 1955.

FLUGEL (F) : Thérapeutique par médication neuroleptique obtenue en réalisant systématiquement des états parkinsoniformes.

Encéphal. 1956 - n° 4 - p. 1090-1092

FUNCKE (A.B.H.) : Pharmacological aspects of some diphenydramine derivatives

DISIPAL Symposium - Amersfoort 2 Nov.1957

HARMST (A.F.) : The development of some diphenydramine derivatives.

Disipal symposium -Amersfoort - 2 Nov.1957

LAINE (T.H.) : Contribution à l'étude de certains états psychotiques par le N-Thiodiphényl-carbamyl-Piperazine.

Thèse - Paris 1958.

MAMO (H) : Aperçu Neurophysiologique sur la formation réticulaire.

Presse Méd. 22.2.58
Presse Méd. I.3.58

Mlle NORDRET : Contribution à l'étude des syndromes extra-pyramidaux et psychomoteurs engendrés par les médicaments neuroleptiques.

Thèse - Paris 1957 -

MORIN : Physiologie du Système nerveux central.

Masson 1958.

SOULAIRAC : Neurochimie des Comportements

Bulletin de Psychologie - 171 - XIII 6 5-I-60

STECK (H) : Le syndrome extra-pyramidal dans les cures de Chlorpromazine et de Serpasil.

La symptomatologie clinique et son rôle thérapeutique.

Encéphal. 1956 - n° 4 - p. 1083 et 1089

VALLAT (J.N.), Mme LEPETIT et TEXIER (M) Quelques réflexions sur les incidents et accidents du traitement par la Chlorpromazine en pratique psychiatrique.

Encéphal. 1956 - n° 4 - p. 786-788